

НАРУШЕНИЯ СНА В ДЕБЮТЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В статье обсуждаются взаимоотношения между проблемами сна, а также моторными и немоторными проявлениями болезни Паркинсона. Высказано предположение о том, что нарушения сна и тремор при болезни Паркинсона имеют общий патогенез в виде поражения ретикулярной формации ствола мозга.

Известно, что, с одной стороны, паркинсоновский тремор прекращается во сне, с другой стороны, нарушения сна встречаются в дебюте болезни Паркинсона у 39 процентов из 337 обследованных больных. Эпизоды нарушений сна напоминали приступы нарколепсии. Преобладали эпизоды сонливости, которые выражались в неодолимом желании уснуть в дневное время, в том числе во время деятельности.

Кратковременные эпизоды сонливости, продолжавшиеся единичные минуты, наблюдались в течение периода от нескольких суток до нескольких месяцев. Нарушения сна, по мнению автора, связаны с сопутствующим поражением ретикулярной формации ствола мозга. У части больных эти эпизоды сопровождались двоением в глазах, что указывало на локализацию повреждения в зоне околотоводопроводного ядра среднего мозга.

Патогистологические исследования, выполненные автором, подтвердили не только дегенерацию нейронов черного вещества среднего мозга, но также повреждение ретикулярной формации мозгового ствола, в том числе околотоводопроводного ядра.

Эпизоды инсомний относятся к немоторным проявлениям болезни Паркинсона, которые опережают появление тремора на период от нескольких недель до нескольких лет, что в будущем может послужить основанием для назначения превентивной терапии.

болезнь Паркинсона, нарушения сна, патогенез.

Прекращение дрожания и других гиперкинезов у спящих больных общеизвестно. Школой Р. Гранита¹ установлено, что во время медленноволнового (синхронизированного) сна наблюдается снижение частоты разрядов от мышечных веретен, тогда как десинхронизация электроэнцефалограммы (ЭЭГ), то есть реакция пробуждения, или активации, сопровождается учащением импульсации от интрафузальных мышечных волокон к альфа-мотонейронам по пути Ia. Возможно, в этом феномене заключается объяснение прекращения гиперкинезов во сне. В то же время фаза быстрого сна характеризуется наибольшим снижением мышечного тонуса, особенно шейной и лицевой мускулатуры. Р.А. Садеков и А.М. Вейн считают, что нарушения сна, связанные с болезнью Паркинсона,

¹ Гранит Р. Основы регуляции движений : пер. с англ. М. : Мир, 1973.

имеют место у 74–98 процентов больных ², иногда болезнь начинается с нарушений сна ³. По литературным данным ⁴, акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона отличается уменьшением фазы неглубокого медленного сна, удлинением дремотной стадии и дельта-сна, редукцией числа сонных веретен на ЭЭГ, а иногда их полным отсутствием. Дрожательно-ригидная форма болезни была более приближена к нормальной структуре сна. Тремор во сне практически прекращался, но кратковременные его вспышки отмечались в быстром сне, несмотря на выраженное снижение мышечного тонуса, а также в дремотной стадии и во время пробуждения. Эти данные подтверждены электромиографией (ЭМГ) регистрацией залповых разрядов.

Дневная сонливость, особенно засыпание больных во время деятельности, напоминала нарколепсию. Периоды засыпания при нарколепсии характеризовались преобладанием фазы быстрого сна ⁵.

В первой четверти XX века подобные эпизоды считались проявлением острой фазы летаргического энцефалита Экономо, тогда как клинические проявления болезни Паркинсона, наступавшие позднее, трактовались как синдром паркинсонизма ⁶. Представленные взгляды господствовали в неврологии на протяжении многих десятилетий. В связи с тем, что вирус летаргического энцефалита не выделен до сих пор, часть неврологов обоснованно усомнилась в существовании летаргического энцефалита как нозологической единицы.

Патоморфологической и патобиохимической основами болезни Паркинсона является гибель меланинсодержащих дофаминергических нейронов черной субстанции ⁷, голубого ядра, гипоталамуса и других структур преимущественно по типу апоптоза ⁸, которые определяют моторные и немоторные симптомы, в том числе нарушения сна.

Задачей исследования было уточнить место и роль нарушений сна в клинической картине и патогенезе болезни Паркинсона.

Обследовано 337 человек с болезнью Паркинсона, из них 132 больных были оперированы стереотаксическим методом. Стереотаксическими мишенями служили вентролатеральный ядерный комплекс таламуса, субталамическая область (поля Н1, Н2 Фореля, неопределенная зона). Благоприятные результаты в виде уменьшения, а иногда прекращения тремора получены у 81 процента больных. Умерли после операции 5 больных. Мозг этих

² Садеков Р.А., Вейн А.М. Лечение паркинсонизма / Мед. информ. агентство. М., 2001. 96 с.

³ Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М. : МЕДпресс, 1999. 415 с. ; Левин О.С., Фёдорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М. : МЕДпресс-информ, 2012. 352 с. ; Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М. : Миклош, 2006. 216 с. ; Стариков А.С. Сон и паркинсонизм // Актуальные вопросы сомнологии : тез. докл. конф. М., 2000.

⁴ Вейн А.М. Нарушения сна и бодрствования. М. : Медицина, 1974. 384 с.

⁵ Там же. С. 93–98.

⁶ Ходос Х.Г. Нервные болезни : рук-во для врачей. М. : Медгиз, 1965. 679 с.

⁷ Tretjakov K.N. Contribution á l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger etc. These. Paris, 1919.

⁸ Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона ; Программированная клеточная гибель / под ред. В.С. Новикова. СПб. : Наука, 1996. 276 с.

больных исследован нейрогистологическими методами. Микропрепараты окрашивались по методам Ниссля, ван Гизон, Шпильмейера и гематоксилин-эозином. Дрожательно-ригидная форма определялась у 289 пациентов, акинетико-ригидная форма (без тремора) – у 48. В каждой из указанных групп определяли благоприятный и неблагоприятный типы течения заболевания. Для этого использовали 2 критерия: давность и стадию болезни Паркинсона по Э.И. Канделю⁹. Первая стадия болезни включала 18 лиц с моносиндромом. Вторая стадия определялась у 67 лиц с гемисиндромом. Третья стадия диагностирована у 167 больных с двусторонним синдромом и возможностью самостоятельно передвигаться. Четвертая стадия выявлена у 85 пациентов, нуждающихся в посторонней помощи, с двусторонней симптоматикой.

При давности болезни не более 5 лет и констатации третьей или четвертой стадии болезни определяли неблагоприятный тип течения, который зарегистрирован у 87 лиц с дрожательно-ригидной формой болезни и у 21 больного с акинетико-ригидной формой. Все остальные случаи отнесены к благоприятному течению болезни Паркинсона. Это были все больные с первой и второй стадиями заболевания, а также пациенты с третьей и четвертой стадиями, которые наступили через 6 и более лет после дебюта болезни. Благоприятное течение установлено у 202 пациентов с дрожательно-ригидной формой болезни и у 27 пациентов с акинетико-ригидной формой.

Все больные разделены на 3 группы: лица старше 65 лет, а также мужчины и женщины моложе 65 лет отдельно в рамках указанных выше клинических форм и типов течения болезни Паркинсона.

Нарушения сна в дебюте болезни Паркинсона обнаружены у 132 из 337 обследованных, что составило 39 процентов. Кроме того, выраженные нарушения сна на фоне текущей болезни Паркинсона выявлены у 46 больных.

Гиперсомния в дебюте болезни с благоприятным течением отмечена у 62 из 229 лиц (27 процентов), в том числе гиперсомния в сочетании с диплопией и гипертермией – у 17 лиц (7 процентов). Неблагоприятное течение болезни Паркинсона отмечено у 108 пациентов, при этом гиперсомния в дебюте зарегистрирована у 40 больных (37 процентов), в том числе гиперсомния в сочетании с диплопией и высокой лихорадкой – у 19 больных (17 процентов). У больных с неблагоприятным течением болезни гиперсомния в сочетании с диплопией и лихорадкой встречалась достоверно ($\chi^2 = 6,22$; $p < 0,02$) чаще, чем среди больных с благоприятным течением. Таким образом, сонливость в дебюте болезни Паркинсона, особенно в сочетании с гипертермией и диплопией, позволяет предсказать быстрое прогрессирование заболевания в будущем.

Гиперсомния отмечена у 62 больных из 229 при дрожательно-ригидной форме болезни (27 процентов) и у 40 пациентов из 108 при акинетико-ригидной форме (37 процентов). Отмечена тенденция к более частым нарушениям сна при акинетико-ригидной форме, но разница не достоверна ($\chi^2 = 2,07$; $p < 0,2$).

⁹ Кандель Э.И. Паркинсонизм и его хирургическое лечение. М., 1965.

Столь частое нарушение сна в дебюте болезни не может быть вызвано простой случайностью. Сочетание болезни Паркинсона с инсомниями наводит на мысль об общности их патогенеза хотя бы в некоторых звеньях. Таким общим звеном может быть дисфункция ретикулярной формации ствола мозга¹⁰. Нарушения сна в дебюте заболевания были выявлены при целенаправленном сборе анамнеза, что известно со слов больных. Врачебного обследования в тот момент не могло быть, однако больные помнили о нарушениях сна и могли о них рассказать годы спустя, а иногда через много лет.

В таблице представлены эпизоды сонливости в дебюте ригидно-дрожательной формы заболевания с благоприятным течением встречались примерно с одинаковой частотой у женщин (у 24 из 90 – 26 процентов), мужчин (у 21 из 85–24 процента) и лиц старшей возрастной группы (у 8 из 27–29 процентов). Эпизоды бессонницы отмечались более редко, особенно в группе мужчин и возрастных лиц. Следует отметить преобладание эпизодов сонливости в сочетании с гипертермией и диплопией у мужчин (7 наблюдений), тогда как в женской группе доминировало сочетание сонливости и диплопии без гипертермии (5 наблюдений).

Качественная характеристика нарушений сна у больных в дебюте болезни Паркинсона заключалась в следующем. В группе мужчин необычно выраженное желание уснуть днем возникало у 11 лиц, однако оно преодолевалось. Эпизоды засыпания во время еды, на ходу, на работе или другой деятельности отмечены у 7 лиц. Подобные эпизоды нарушения сна продолжались от единичных суток до 2 недель у 5 больных, в течение 1 месяца и более – у 2 больных. Кроме того, 2 больных страдали бессонницей более 1 года. «Латентный» период между первым эпизодом нарушений сна и первым моторным симптомом составил до 1 года у 17 больных, 1–24 года – у 8 больных. Первым симптомом после окончания «латентного» периода был тремор.

В группе женщин необычно сильное желание спать в дневное время испытывали 19 пациенток. Еще 1 больная засыпала на работе. На бессонницу жаловались 9 человек. Нарушения сна на протяжении нескольких суток отметили 3 женщины, на протяжении 1 месяца и более – 5 женщин, на протяжении 1 года и более – 6 женщин. Женщины успешнее мужчин преодолевали желание уснуть на работе. Первым симптомом чаще был тремор. «Латентный» период продолжался менее года у 20 женщин, несколько лет – у 8 женщин.

В группе лиц старшей возрастной группы 6 больных необычно сильно хотели спать днем, еще 1 пациент засыпал во время деятельности. Продолжительность нарушений сна на протяжении нескольких суток отметил 1 человек, на протяжении 1 месяца и более – 4 человека. «Латентный» период до 1 года продолжался у 1 больного, более 1 года – у 7 больных.

¹⁰ Механизмы деятельности мозга человека : рук-во по физиологии / под ред. П.Г. Костюка. М. : Наука, 1988. 676 с. ; Мэгул Г. Бодрствующий мозг / пер. с англ. О.С. Виноградова. М. : Изд-во иностр. лит., 1960. 61 с.

Таблица

Число больных с нарушениями сна в дебюте болезни Паркинсона

Признак	Дрожательно-ригидная форма						Акинетико-ригидная форма				
	благоприятное течение			неблагоприятное течение			благоприятное течение			неблагоприятное течение	
	м	ж	старики	м	ж	старики	м	ж	старики	м	ж
Сонливость, в том числе:	21	24	8	11	18	4	4	4	1	6	1
- изолированная	14	16	4	2	8		1	1	1	1	1
- сонливость с гипертермией и диплопией	7	3	4	7	8	2	3			2	
- сонливость с диплопией		5		2	2	2		3		3	
- диплопия	4	1					1	1			
- бессонница	1	7		4	5		1	4		2	1
Итого	26	32	8	15	23	4	6	9	1	8	2
«Латентный» период:											
- до года	17	20	1	8	20	2	5	3	1	7	2
- 1–24 года	8	8	7	4	2	2		5		1	
- неизвестно	1	4		3	1		1	1			
Итого	26	32	8	15	23	4	6	9	1	8	2
Первый симптом:											
- скованность	8	6	2	4	11	3	5	8	1	8	2
- тремор	18	23	6	7	10	1	1				
- неизвестно		3		4	2			1			
Итого	26	32	8	15	23	4	6	9	1	8	2
Малярия в анамнезе	12	16		3	4	3	1	1	1	1	
Число опрошенных больных	85	90	27	35	34	18	8	12	7	16	3

Примечание 1. м – мужчины; ж – женщины; старики – лица старше 65 лет.

Примечание 2. При неблагоприятном течении акинетико-ригидной формы болезни графа «старики» отсутствует, так как у 2 опрошенных лиц из этой группы не было нарушений сна.

Эпизоды сонливости при дрожательно-ригидной форме болезни Паркинсона с неблагоприятным течением встречались с разной частотой в представленных группах больных. В женской группе эпизоды сонливости встретились у 18 из 34 пациенток, что составило 53 процента, то есть вдвое больше, чем в группе с благоприятным течением болезни. В мужской группе этот показатель значительно ниже (у 11 из 35 пациентов, или 31 процент), то есть приближался к аналогичному показателю в группе с благоприятным течением. В группе лиц старшего возраста данный параметр был наиболее низким (у 4 из 21 больного – 19 процентов), то есть заметно ниже, чем в группе с благоприятным течением. Очевидно, женщины в большей степени, чем мужчины, подвергнуты нарушениям сна, старики же больше склонны к бессоннице, нежели к сонливости.

В мужской группе лиц с неблагоприятным течением болезни сонливость днем без засыпания отметили 6 пациентов. Засыпали во время деятельности 3 больных. Плохо спали ночью 3 человека. Эпизоды сонливости на протяжении периода от нескольких суток до 2 недель наблюдались у 3 мужчин, более 1 месяца – у 1.

Среди женщин необычно выраженную склонность уснуть днем испытали 10 человек. Во время деятельности днем засыпали 5 лиц. Плохо спали ночью 8 пациенток. Гиперсомния в течение нескольких суток продолжалась у 1 больной, более 1 месяца – у 7 больных, более 1 года – у 1 больной.

В группе возрастных лиц 2 человека испытывали сонливость днем, 2 человека засыпали во время деятельности, причем одного из них будили для приема пищи. У 3 лиц эпизоды сонливости продолжались в течение нескольких суток. Латентный период продолжался менее года у 2 больных, более года – у 2 больных. Первым симптомом заболевания была олигигобрадикинезия у 3 пациентов.

Акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона при благоприятном течении характеризовалась следующими показателями. Среди мужчин эпизоды сонливости наблюдались у 4 из 8 опрошенных лиц, что составило 50 процентов и вдвое превышало аналогичный показатель, характеризующий дрожательно-ригидную форму болезни. Двух пациентов неестественно клонило в сон в дневное время, другие 2 пациента засыпали во время дневной деятельности, причем одного из них будили для приема пищи, 1 больной жаловался на плохой ночной сон. У 1 больного эпизоды сонливости продолжались несколько суток, у 2 других – более года. «Латентный» период менее года отмечен у 5 больных. У них же первым моторным симптомом была скованность движений.

Среди женщин эпизоды сонливости выявлены у 4 из 12 пациенток (33 процента), что значительно ниже показателя сонливости женщин (53 процента), страдающих дрожательно-ригидной формой болезни Паркинсона. Неестественно сильно клонило в сон днем 1 женщину. Еще у 3 женщин была более выраженная сонливость. Одна из них спала 2 суток. Другую будили, чтобы покормить. Третья пациентка засыпала днем во время деятельности. Плохо спали ночью 3 женщины. У 1 больной эпизоды сонливости продолжались несколько суток, еще у 2 больных – более месяца. «Латентный» период болезни менее года продолжался у 3 женщин, составил несколько лет еще у 5 женщин. У 8 женщин

первым симптомом была скованность движений. Эпизоды дневной сонливости реже выражены у женщин (33 процента), чем у мужчин (50 процентов), зато они хуже, чем мужчины, спали ночью (3:1). Латентный период болезни более подчеркнут у женщин.

В группе стариков эпизоды сонливости без диплопии и гипертермии были у 1 из 7 больных, что составило 14 процентов, то есть вдвое реже, чем при благоприятном течении болезни. «Латентный период» болезни не превысил 1 год. Первым моторным симптомом была скованность движений.

При неблагоприятном течении акинетико-ригидной формы болезни Паркинсона опрошено 16 мужчин. Из них у 6 пациентов отмечены эпизоды сонливости (37 процентов), что значительно меньше, чем аналогичный показатель (50 процентов), характеризующий благоприятное течение болезни. Обращало на себя внимание частое сочетание сонливости с диплопией, а также сонливости с диплопией и гипертермией (5 наблюдений). Трудно преодолимая сонливость днем наблюдалась у 3 больных; засыпал во время дневной деятельности 1 больной; 2 человека жаловались на плохой ночной сон.

У 1 человека эпизоды сонливости продолжались несколько суток; у 2 человек – более 1 месяца; у 1 человека – более 1 года. «Скрытый» период болезни продолжался до 1 года у 7 больных, свыше года – у 1 больного. Первым симптомом чаще была олигобрадикинезия.

В этой же группе больных опрошено 2 женщины. У одной из них была изолированная сонливость без диплопии и гипертермии (засыпала на работе), другая страдала бессонницей. Эпизоды с нарушениями сна продолжались в сроки до 1 года. Первым моторным симптомом была олигобрадикинезия.

В опрошенной группе возрастных лиц из 2 больных с неблагоприятным течением болезни нарушений сна не было.

В целом для дрожательно-ригидной формы болезни Паркинсона характерны эпизоды изолированной сонливости без диплопии и гипертермии, тогда как при акинетико-ригидной форме чаще встречаются эпизоды сонливости в сочетании с диплопией и гипертермией, что может указывать на более обширное поражение мозга в дебюте акинетико-ригидной формы болезни.

Среди всей группы лиц с инсомниями 60 больных испытывали сонливость днем, но могли ее преодолеть. Еще 23 пациента засыпали днем во время деятельности. У 19 больных эпизоды сонливости ограничивались периодом от нескольких суток до 2 недель; 24 больных страдали гиперсомнией в течение 1 месяца и более, 18 больных – более 1 года; бессонницей, которая была ограничена сроками, указанными выше, страдали 25 больных. Со временем эпизоды бессонницы исчезали так же, как и эпизоды сонливости. Очевидно, бессонница была связана с ослаблением инактивирующей системы мозга, включающей орбитальную кору и хвостатое ядро.

О схожести эпизодов засыпания при болезни Паркинсона и нарколепсии уже упоминалось. Отсутствие катаплексии при эпизодах засыпания вполне можно объяснить тем, что при болезни Паркинсона руброретикулоспиальные и нигроретикулоспиальные пути перегружены избыточной треморогенной им-

пульсацией и не способны вызвать мышечную гипотонию. Эпизоды засыпания днем при болезни Паркинсона исчезали самостоятельно через несколько недель или месяцев, что характерно для части больных нарколепсией ¹¹.

Замечание А.М. Вейна и Н.Н. Яхно ¹² о роли малярии в возникновении нарколепсии побудило нас проследить частоту малярии в анамнезе наших больных. Оказалось, что 39 из 337 больных (11 процентов) перенесли малярию за несколько лет до дебюта болезни Паркинсона, в том числе в детские годы. Лишь у 8 больных (2 процента) малярия в анамнезе сочеталась с нарушениями сна. Малярию перенес 31 больной из 229 лиц с благоприятным течением (13 процентов) и 8 больных из 108 лиц (7 процентов) с неблагоприятным течением болезни Паркинсона, то есть у больных, перенесших малярию, неблагоприятный тип течения болезни встречается почти в 2 раза реже.

Возникает вопрос, не влияет ли малярия на развитие болезни Паркинсона. Среди женщин, страдающих дрожательно-ригидной формой заболевания, малярия в анамнезе встретилась у 12 процентов (неблагоприятное течение) и 18 процентов (благоприятное течение) пациенток. Среди мужчин аналогичный показатель составил 8 процентов и 14 процентов соответственно. В старшей возрастной группе из 16 человек, страдающих дрожательно-ригидной формой болезни с неблагоприятным течением, малярия в анамнезе выявлена у 3, что составило 18 процентов. Кроме того, в группе мужчин с акинетико-ригидной формой заболевания при благоприятном течении малярия в анамнезе встретилась у 16 процентов больных. Во всех остальных группах пациенты либо не болели малярией, либо выявлялось не более 1 человека в группе, который бы перенес малярию. В целом, лица, перенесшие малярию, заболели в основном дрожательно-ригидной формой болезни.

В результате жизнедеятельности малярийных плазмодиев в тканях, в том числе в мозге, откладывается гемомеланин ¹³. Церебральный меланин черной субстанции имеет отношение к продукции дофамина, дефицит которого формируется при болезни Паркинсона. Есть основание предполагать, что гемомеланин обладает токсическим действием и запускает апоптоз меланинсодержащих дофаминергических нейронов черной субстанции и голубого ядра, что может означать начало одного из вариантов длительного латентного периода болезни Паркинсона.

Эпизоды дневных засыпаний в дебюте болезни Паркинсона и при нарколепсии имеют, по-видимому, общий патогенез. Их следует объяснять периодически наступающей дисфункцией системы бодрствования, то есть ретикулярной формации ствола мозга. Если принять во внимание, что приступы нарколепсии представлены фазой быстрого сна, который регулируется норадренергическими нейронами голубого ядра, то эпизоды дневной сонливости при болезни Паркинсона следует связать с поражением голубого ядра.

¹¹ Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология : справ. практ. врача. М. : МЕДпрессинформ, 2007. 224 с.

¹² Вейн А.М. Нарушения сна и бодрствования.

¹³ Медицинская энциклопедия. М. : Большая Российская энциклопедия, 1994. Т. 3. С. 163–166.

Как будто перенесенная малярия способствует возникновению болезни Паркинсона, но в то же время обеспечивает тенденцию к более медленному прогрессированию, хотя эти данные статистически не достоверны ($\chi^2 = 2,18$, $p < 0,1$). Перенесенная малярия мало влияла на нарушения сна в дебюте заболевания.

Гистологическое исследование мозга предпринято с целью уточнить изменения в сомногенных структурах. Самые грубые изменения выявлены в черной субстанции среднего мозга и в голубом ядре, которое заложено в оральных отделах варолиева моста и состоит из меланинсодержащих нейронов. Голубое ядро является наиболее мощным источником церебрального норадреналина, который играет роль в поддержании бодрствования, в реакции пробуждения¹⁴. Поражение нейронов голубого ядра может играть роль в нарушениях сна при болезни Паркинсона. Имеет смысл привести наши собственные данные по патогистологии голубого ядра при болезни Паркинсона¹⁵. Нейроны, как правило, были крупные. Обращало на себя внимание резко выраженное уменьшение количества нейронов. Меланин находился в полярных отделах нейрона. Глыбки пигмента располагались внеклеточно, при этом сохранялись очертания погибшего нейрона. Постоянно встречались клетки-тени с распадом пигмента. В одном из наблюдений встречались единичные нервные клетки, нагруженные желтым пигментом.

Многие нейроны содержали эксцентричное ядро с признаками его распада. Выявлялся хроматолиз. Определялось сгущение нисслевского вещества в полярных частях нейрона.

Аналогичные изменения были обнаружены в черной субстанции среднего мозга. Уменьшение числа клеток и количества меланина в них было особенно выражено при акинетико-ригидной форме болезни Паркинсона. Приведенная картина гибели нейронов вписывается в рамки апоптоза.

Значительные изменения выявлены в ретикулярной формации мозгового ствола. В нейронах околосредного ядра имелись явления кариолизиса. В ретикулярном ядре Бехтерева покрывки моста определялось сморщивание нейронов, распад их ядер, хроматолиз. В латеральном ретикулярном ядре также были обнаружены явления кариолизиса, в других нейронах ядро занимало эксцентричное положение. Имели место центральный хроматолиз, в других клетках сгущение нисслевского вещества. Наблюдалось сморщивание некоторых нейронов. Аналогичные изменения нервных клеток, но в меньшей степени обнаружены в парамедианном ретикулярном ядре.

Астроглия в стволе мозга, в том числе в черной субстанции и ретикулярной формации, представлена небольшими клетками с овальным ядром и атрофичным телом. Ядро содержало одно или два ядрышка. Изредка встречались крупные астроциты с ветвящимися отростками и исчезающим ядром.

¹⁴ Механизмы деятельности мозга человека ; Мэгун Г. Бодрствующий мозг.

¹⁵ Стариков А.С. Клинико-патоморфологические сопоставления при паркинсонизме / А.С. Стариков, Р.Г. Образцова, А.В. Клейн // Журнал невропатологии и психиатрии. 1982. № 12. С. 28–32.

Гиперплазия олигодендроглии была резко выражена в среднем мозгу, умеренно – в варолиевом мосту. В продолговатом мозгу пролиферация олигодендроглии отмечена лишь в одном наблюдении.

В сосудах ствола мозга определялись тучные ядра эндотелия в капиллярах и артериолах, эритросты, периваскулярный отек и периваскулярные инфильтраты. Последние представляли собой незначительное скопление клеток, преимущественно лимфоцитов, в периваскулярном пространстве. Лишь в двух наблюдениях периваскулярные инфильтраты окутывали сосуд в виде муфты или полумуфты. Наиболее постоянно периваскулярные инфильтраты локализовались в ножке мозга и в мосту мозга, что указывало на преобладающее повреждение нейронов среднего мозга и моста. Гораздо реже периваскулярные инфильтраты встречались в продолговатом мозгу. Подавляющее большинство инфильтратов были лимфоцитарными, однако встречались единичные макрофаги, нагруженные черным пигментом. В одном из инфильтратов, локализованном в мосту, преобладали полибласты. Наличие периваскулярных инфильтратов указывало на повышенную готовность иммунной системы к фагоцитозу погибших элементов паренхимы мозга. Клеточный состав инфильтратов (лимфоциты, полибласты, макрофаги) указывал на различную давность очагов деструкции в мозге.

Следует обратить внимание на распределение периваскулярных инфильтратов в коре мозга при различных формах болезни Паркинсона. При акинетико-ригидной форме заболевания периваскулярные инфильтраты в коре больших полушарий почти не встречались. В двух случаях при этой форме периваскулярные инфильтраты обнаружены в премоторной коре вблизи кровоизлияния, возникшего в результате оперативного вмешательства. В составе инфильтратов преобладали лимфоциты либо макрофаги. Не исключено, что периваскулярные инфильтраты в этой зоне сформировались в качестве иммунной реакции на хирургическое повреждение. При дрожательно-ригидной форме болезни Паркинсона корковые периваскулярные инфильтраты обнаруживались гораздо чаще.

Таким образом, с патогистологических позиций акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона характеризуется наиболее интенсивной гибелью меланинсодержащих нейронов черной субстанции и голубого ядра, почти полным отсутствием периваскулярных инфильтратов в коре большого мозга.

Обсуждение. Нарушения сна в дебюте болезни Паркинсона следует рассматривать как раннюю немоторную симптоматику. У 36 больных гиперсомния протекала на фоне высокой температуры 38–42° с диплопией. У 3 пациентов из этого числа зафиксировано коматозное состояние, когда их невозможно было разбудить. Возникает желание трактовать эти эпизоды как инфекционные, вероятнее всего вирусной природы. Речь идет о поражении активирующей ретикулярной системы на уровне среднего мозга (околотоводопроводное ядро), поскольку гиперсомнии сопутствовали глазодвигательные расстройства в виде диплопии. Подобные инфекционные эпизоды обычно предшествовали появлению моторной симптоматики болезни Паркинсона, реже они возникали почти одновременно с моторными симптомами.

По всей вероятности, это были эпизоды гриппоидной инфекции, которые переносят почти все люди. Вряд ли они являются первопричиной болезни Паркинсона. По нашему мнению, указанные инфекционные (вирусные) эпизоды способствуют срыву компенсации мозговых функций на фоне скрыто протекающей болезни Паркинсона. При этом отек мозга, в том числе нейронов nigrostriарного комплекса и их выключение из моторной регуляции, приводит к начальному появлению тремора или скованности движений в тех случаях, когда отсутствует «латентный» период болезни. «Латентный» период, определяющий скрытый период болезни от инфекционного эпизода до появления первого моторного симптома, может означать, что нейронов в nigrostriарном комплексе было достаточное количество для регуляции нормальной моторной функции на фоне, вероятно, текущего патологического процесса.

У 17 больных в дебюте болезни Паркинсона обнаружены эпизоды сонливости в сочетании с диплопией без гипертермии. Изолированная диплопия без сонливости выявлена еще у 7 больных. Клиническое содержание эпизодов указывает на поражение центрального серого вещества среднего мозга.

Изолированная сонливость без диплопии и гипертермии отмечена у 49 больных. Гиперсомния у этой группы пациентов так же, очевидно, связана с поражением активирующей ретикулярной системы на уровне среднего мозга, как и в случаях, протекающих с гипертермией.

Нейрогистологические исследования подтверждают достаточно грубое поражение сомногенных структур мозга: околосредоводопроводного ядра, голубого ядра, ядер ретикулярной формации.

С патогистологических позиций акинетико-ригидная форма болезни Паркинсона характеризуется наиболее интенсивной гибелью меланинсодержащих нейронов черной субстанции и голубого ядра, почти полным отсутствием периваскулярных инфильтратов в коре большого мозга.

Выводы

1. Нарушения сна при болезни Паркинсона являются частью немоторных нарушений. Патологическая сонливость при болезни Паркинсона может быть связана с поражением норадренергических нейронов голубого ядра и ядер ретикулярной формации ствола.

2. «Латентный» период болезни между эпизодом нарушений сна и первым моторным симптомом болезни объясняется временем, которое необходимо для гибели значительной части nigrostriарных нейронов.

3. Эпизоды сонливости в сочетании с диплопией и гипертермией в дебюте болезни указывают на ее неблагоприятное течение с быстрым темпом прогрессирования в будущем.

4. Патоморфологической особенностью акинетико-ригидной формы болезни является интенсивная гибель меланинсодержащих нейронов черной субстанции и почти полное отсутствие периваскулярных инфильтратов в коре мозга. Акинетико-ригидная форма заболевания имеет склонность к неблагоприятному течению с быстрым прогрессированием.

5. Почти полное прекращение тремора во сне связано со снижением импульсации от мышечных веретен, что в свою очередь обусловлено падением активности

активирующей ретикулярной формации, последующей разгрузкой нисходящих экстрапирамидных (нигроретикулоспинальных, руброретикулоспинальных) путей и снижением патологического возбуждения гамма-мото-нейронов. Изложенный тезис косвенно подтверждает ведущую роль гамма-системы в патогенезе тремора.

6. Малярия может быть «пусковым» фактором для болезни Паркинсона, но мало влияет на возникновение нарушений сна.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вейн, А.М. Нарушения сна и бодрствования [Текст]. – М. : Медицина, 1974. – 384 с.
2. Голубев, В.Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма [Текст] / В.Л. Голубев, Я.И. Левин, А.М. Вейн. – М. : МЕДпресс, 1999. – 415 с.
3. Гранит, Р. Основы регуляции движений [Текст] : пер. с англ. – М. : Мир, 1973. – 368 с.
4. Каменецкий, В.К. Паркинсонизм [Текст]. – СПб. : Роза мира, 1995. – 216 с.
5. Кандель, Э.И. Паркинсонизм и его хирургическое лечение [Текст]. – М., 1965.
6. Левин, О.С. Болезнь Паркинсона [Текст] / О.С. Левин, Н.В. Фёдорова – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.
7. Литвиненко, И.В. Болезнь Паркинсона. [Текст]. – М. : Миклош, 2006. – 216 с.
8. Литвиненко, И.В. Нарушения сна при болезни Паркинсона: патофизиологические механизмы, клинические варианты и направления коррекции. Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей [Текст] / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова // Материалы 2 Национального конгресса / под ред. С.Н. Иллариошина, О.С. Левина. – М., 2011. – С. 93–98.
9. Медицинская энциклопедия [Текст]. – М. : Большая Российская энциклопедия, 1994. – Т. 3. – С. 163–166.
10. Механизмы деятельности мозга человека [Текст] : рук-во по физиологии / под ред. П.Г. Костюка. – М. : Наука, 1988. – 676 с.
11. Мэгун, Г. Бодрствующий мозг [Текст] / пер. с англ. О.С. Виноградова. – М. : Изд-во иностр. лит., 1960. – 61 с.
12. Программированная клеточная гибель [Текст] / под ред. В.С. Новикова. – СПб. : Наука, 1996. – 276 с.
13. Садеков, Р.А. Лечение паркинсонизма [Текст] / Р.А. Садеков, А.М. Вейн ; Мед. информ. агентство. – М., 2001. – 96 с.
14. Стариков, А.С. Клинико-патоморфологические сопоставления при паркинсонизме [Текст] / А.С. Стариков, Р.Г. Образцова, А.В. Клейн // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1982. – № 12. – С. 28–32.
15. Стариков, А.С. Сон и паркинсонизм [Текст] // Актуальные вопросы сомнологии : тез. докл. конф. – М., 2000.
16. Ходос, Х.Г. Нервные болезни [Текст] : рук-во для врачей. – М. : Медгиз, 1965. – 679 с.
17. Штульман, Д.Р. Неврология [Текст] : справ. практ. врача / Д.Р. Штульман, О.С. Левин. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
18. Tretjakov, K.N. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger etc. These [Text]. – Paris, 1919.

REFERENCES

1. Veyn, A.M. *Narusheniya sna i boдрstvovaniya* [Violations of sleep and wakefulness] [Text]. – Moscow : Meditsina, 1974. – 384 p.
2. Golubev, V.L., *Bolezn' Parkinsona i sindrom parkinsonizma* [Parkinson's disease and parkinsonism syndrome] [Text] / V.L. Golubev, Ya.I. Levin, A.M. Veyn. – Moscow : MEDpress, 1999. – 415 p.
3. Granit, R. *Osnovy regulyatsii dvizheniy* [Fundamentals regulation of movements] [Text]. – Moscow : Peace, 1973. – 368 p.
4. Kamenetskiy, V.K. *Parkinsonizm* [Parkinsonism] [Text]. – Saint Petersburg : World rose, 1995. – 216 p.
5. Kandel', E.I. *Parkinsonizm i yego khirurgicheskoye lecheniye* [Parkinsonism and its surgical treatment] [Text]. – Moscow, 1965.
6. Levin, O.S. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson disease] [Text] / O.S. Levin, N.V. Fodorova. – Moscow : MEDpress-inform, 2012. – 352 p.
7. Litvinenko, I.V. *Bolezn' Parkinsona* [Parkinson disease] [Text]. – Moscow : Miklosh, 2006. – 216 p.
8. Litvinenko, I.V. *Narusheniya sna pri bolezni Parkinsona: patofiziologicheskiye mekhanizmy, klinicheskiye varianty i napravleniya korrektsii. Bolezn' Parkinsona i rasstroystva dvizheniy: rukovodstvo dlya vrachey* [Sleep disorders in Parkinson's disease: pathophysiology, clinical variants and direction of correction. Parkinson's disease and movement disorders: a guide for physicians] [Text] / I.V. Litvinenko, I.V. Krasakov, O.V. Tikhomirova // Proceedings of the National Congress / ed. by S.N. Illarionova, O.S. Levin. – Moscow, 2011. – P. 93–98.
9. *Meditsinskaya entsiklopediya* [Medical Encyclopedia] [Text]. – Moscow : Great Russian Encyclopedia, 1994. – Vol. 3. – P. 163–166.
10. Kostyuk, P.G. *Mekhanizmy deyatel'nosti mozga cheloveka* [Mechanisms of human brain activity] [Text]. – Moscow : Science, 1988. – 676 p.
11. Megun, G. *Boдрstvuyushchiy mozg* [Awaken brain] [Text]. – Moscow : Publishing house of foreign literature, 1960. – 61 p.
12. Novikov, V.S. *Programmirovannaya kletochnaya gibel'* [Programmed cell death] [Text]. – Saint Petersburg : Science, 1996. – 276 p.
13. Sadekov, R.A. Veyn A.M. *Lecheniye parkinsonizma* [Treatment of Parkinson's disease] [Text] / Med. Inform. agency. – Moscow, 2001. – 96 p.
14. Starikov, A.S. *Kliniko-patomorfologicheskiye sopostavleniya pri parkinsonizme* [Clinico-pathologic comparison of parkinsonism] [Text] / A.S. Starikov, R.G. Obraztsova, A.V. Kleyn // *Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii*. – Journal of Neuropathology and Psychiatry. – 1982. – No. 12. – P. 28–32.
15. Starikov, A.S. *Son i parkinsonizm* [Sleep and parkinsonism] [Text] // *Aktual'nyye voprosy somnologii : tez. dokl. konf.* – Actual problems of somnology: proceedings of conference. – Moscow, 2000.
16. Khodos, KH.G. *Nervnyye bolezni* [Nervous Diseases] [Text]. – Moscow : Medgiz, 1965. – 679 p.
17. Shtul'man, D.R., *Nevrologiya* [Neurology] [Text] / D.R. Shtul'man, O.S. Levin. – Moscow : MEDpress-inform, 2007. – 224 p.
18. Tretjakov, K.N. *Contributión a l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger etc. These.* – Paris, 1919.

A.S. Starikov

SLEEP DISTURBANCES AS EARLY SIGNS OF PARKINSON'S DISEASE

The paper focuses on the relationship between sleep disorders and motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. The author suggests that sleep disorders and tremor are associated with lesions of the reticular formation of brainstem. On one hand, tremors from Parkinson's disease disappear during sleep, but on the other hand, 39 % of 337 examined patients with Parkinson's disease experience sleep disturbances. Sleep disturbances have symptoms of narcolepsy. In the majority of cases patients experience an overwhelming desire to sleep during waking hours as well as when participating in some activities.

Short episodes of sleepiness, which last several minutes, can be experienced by patients during several days or during several months. The author maintains that sleep disorders are associated with lesions of the reticular formation of brainstem. Some patients experience double vision, which is associated with lesions of the periaqueductal grey.

Pathological research conducted by the author proved that lesions spread to the midbrain dopaminergic neurons, the reticular formation of brainstem, and the periaqueductal grey.

Insomnia is a non-motor symptom of Parkinson's disease. It usually precedes tremor by several weeks and even years and may serve as an indication for prevention therapy.

Parkinson's disease, sleep disorders, pathogenesis.